

DOCKET NO.: 259937US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Toshio MATSUDA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/04257

INTERNATIONAL FILING DATE: April 3, 2003

FOR: NEUROTROPHIC FACTOR PRODUCTION ACCELERATOR

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-108552	10 April 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/04257. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

BEST AVAILABLE COPY

Rec'd PCT/PTO 08 OCT 2004

PCT/JP/03/04257

10/509336

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

03.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 4月10日

出願番号

Application Number:

特願2002-108552

[ST.10/C]:

[JP2002-108552]

出願人

Applicant(s):

藤沢薬品工業株式会社

REC'D 05 JUN 2003

WIPO PCT

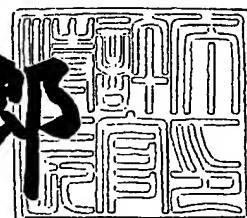
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17, (a) OR (b)

2003年 5月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035885

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 A5423

【提出日】 平成14年 4月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/495

PCT 51.2 A1 C07D295/18 CHEM. CO., INC.

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府摂津市千里丘東1-13-11-605

【氏名】 松田 敏夫

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市門戸荘17-12-1305

【氏名】 馬場 明道

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市山田西1-23-A13-903

【氏名】 小山 豊

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

特2002-108552

【物件名】 要約書 1

(D)

air

【包括委任状番号】 9715693

【プルーフの要否】 要

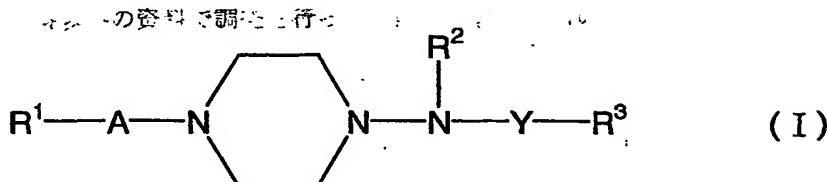
【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経栄養因子産生促進剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式(I)：

【化1】



〔式中、R¹は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、R²は水素原子または低級アルキルであり、R³はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CO NH-を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子産生促進剤。

【請求項2】 前記式(I)で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項1記載の促進剤。

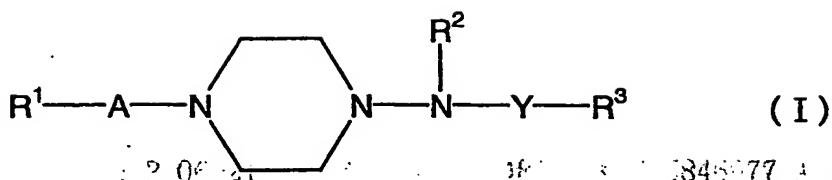
【請求項3】 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤。

【請求項4】 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害(ニューロパシー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛からなる群から選ばれる、請求項3記載の予防・治療剤。

【請求項5】 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式

(I) :

【化2】



〔式中、R¹は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、R²は水素原子または低級アルキルであり、R³はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CO NH-を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、請求項3または4記載の予防・治療剤。

【請求項6】 前記式(I)で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項5記載の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、神経栄養因子産生促進剤に関する。本発明はまた、神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

神経栄養因子(neurotrophic factor)は、神経細胞の分化、生存、機能維持および濃度勾配に従う神経突起の伸長等に関与する内因性の因子であり、グリア細胞由来神経栄養因子(以下、GDNFとも言う。)、神経成長因子(以下、N

G F どもいう。) 、脳由来神経栄養因子(以下、B D N Fとも言う。) 、毛様体神経栄養因子(以下、C N T Fとも言う。) 、ニューロトロフィン-3(以下、N T - 3とも言う。) 、インスリン様成長因子(以下、I G Fともいう。) 、線維芽細胞増殖因子(以下、F G Fともいう。) 等が知られている。神経栄養因子は、障害された神経細胞の保護や、障害後の神経系の再生過程を促すことが知られている。従って、神経障害時に神経栄養因子を投与することは運動神経系および末梢神経疾患の予防または治療に極めて有効である。

【0003】

しかしながら、神経栄養因子は高分子量のタンパク質であり、腸管吸収性が悪く、経口投与では十分な効果が期待できない。従って、静脈注射等の投与が必要となり、患者への負担が大きい。また、生体内での代謝安定性も悪く、十分な効果が期待できない場合が多いと考えられる。さらに、神経栄養因子の大量調製も困難である。このように神経栄養因子自体を治療に用いることは問題が多く、一般的には困難である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、神経栄養因子に代わるものとして、神経栄養因子産生を促進させる物質に着目した。即ち、本発明は、神経栄養因子産生促進剤を提供することを目的とする。また、本発明は、神経栄養因子産生促進剤の医薬としての用途を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

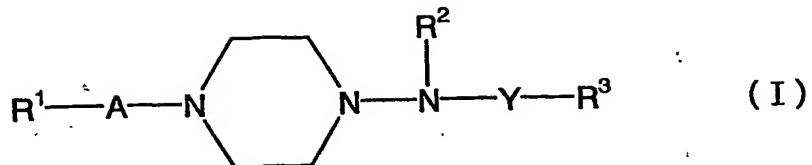
本発明者らは上記課題を鑑み銳意研究した結果、神経栄養因子産生を促進させる物質を見出すと共に、神経栄養因子産生を促進する物質の用途を見出すことによって、本発明を完成するに至った。ここで、産生を促進させる因子としては、特にG D N Fが好ましい。すなわち、本発明は、以下の通りである。

【0006】

(1) 以下の式(I) :

【0007】

【化3】



【0008】

[式中、R¹は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、R²は水素原子または低級アルキルであり、R³はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CO NH-を表す。]

で表される化合物〔以下、化合物(I)ともいう。〕、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子産生促進剤。

(2) 前記式(I)で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記(1)記載の促進剤。

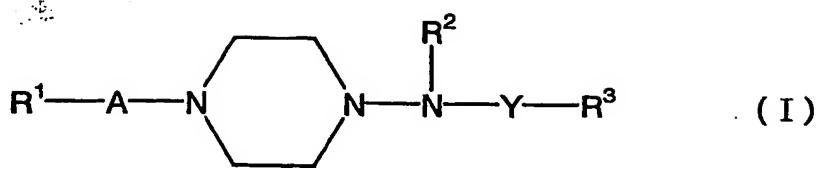
(3) 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤。

(4) 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパシー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛からなる群から選ばれる、上記(3)記載の予防・治療剤。

(5) 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式(I)：

【0009】

【化4】



【0010】

[式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは $-C=O-$ 、 $-SO_2-$ または低級アルキレンであり、Yは $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CONH-$ を表す。]

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、上記（3）または（4）記載の予防・治療剤。

（6）前記式（I）で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記（5）記載の予防・治療剤。

【0011】

国際公開公報WO00/72834には、上記化合物（I）が脳内ソマトスタチンの遊離を促進し、シナプス伝達長期増強作用を発現することによって、痴呆症等の治療剤として使用され得ることが開示されている。

【0012】

しかし、上記国際公開公報には、化合物（I）が神経栄養因子産生を促進することならびに運動神経系および末梢神経系疾患の予防または治療剤への適用の可能性については記載も示唆もされていない。

【0013】

本発明において「運動神経系および末梢神経系疾患」とは運動神経または末梢神経が障害されることにより引き起こされる疾患を言い、例えば、末梢神経障害

(ニューロパチー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛等が挙げられる。

【0014】

本発明において「神経栄養因子」とは、神経細胞の分化、生存、機能維持および濃度勾配に従う神経突起の伸長等に関する内因性の因子を言い、例えば、グリア細胞由来神経栄養因子（G D N F）、神経成長因子（N G F）、脳由来神経栄養因子（B D N F）、毛様体神経栄養因子（C N T F）、ニューロトロphins-3（N T - 3）、インスリン様成長因子（I G F）、線維芽細胞増殖因子（F G F）等が挙げられる。

【0015】

本発明において「神経栄養因子産生促進作用」とは、生体内での神経栄養因子の産生を促進する作用（ベースラインからの有意な変化）をいう。例えば、R T - P C R 等の測定方法を用いて測定した場合には、ある濃度において統計学的に有意な程度の促進を惹起する能力を示す。当該作用によって産生が促進される神経栄養因子としては、上記のG D N F、N G F、B D N F等が挙げられるが、中でも、G D N Fが好ましい。

【0016】

当該作用を有する化合物の具体例としては、化合物（I）、その塩、プロドラッグ、溶媒和物が挙げられ、その中でも特にN-（4-アセチル-1-ピペラジニル）-p-フルオロベンズアミド・一水和物が好ましい。

【0017】

式（I）における各定義を以下に説明する。

【0018】

本明細書中で用いられる「低級」とは、特に他に明記しない限り、炭素数1～6個を意味する。

【0019】

「低級アルキル」としては、直鎖または分枝鎖のもの、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル、ペンチル

ヘキシルなどが挙げられ、これらの中でもメチルが好ましい。

【0020】

説明

「アリール」としては、フェニル、ナフチル、トリル、キシリル、メシチル、クメニルなどが挙げられ、これらの中でもフェニルおよびナフチルが好ましい。

【0021】

「アル（低級）アルコキシ」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロポキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシなどが挙げられる。

【0022】

「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子または硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含む飽和または不飽和の単環式または多環式基が挙げられる。

【0023】

上記「複素環基」の好適な例としては、窒素原子1～4個を含む3～8員、より好ましくは5～6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキサイド、ピリミジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリルなど；窒素原子1～5個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キソリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の飽和複素単環式基、例えば、モルホリノ、シドノニルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど、硫黄原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；硫黄原子1～2個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、チエニルなど；硫黄原子1～2個および窒素原子1～3個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を含む3～8員の不飽和

複素单環式基、例えば、フリルなど；硫黄原子1～2個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチエニルなど；酸素原子1～2個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾフラニルなどが挙げられる。

【0024】

「シクロ（低級）アルキル」とは、炭素数3～6のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどが挙げられる。

【0025】

「アル（低級）アルキル」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、トリチルなどが挙げられる。

【0026】

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられる。

【0027】

前記した、低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、複素環基、シクロ（低級）アルキル、およびアル（低級）アルキルは、1～6個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素）で置換されていてもよい。

【0028】

上記促進作用を有する化合物を有効成分として含有する薬剤を用いて、予防・治療されるべき運動神経系および末梢神経系疾患としては、神経栄養因子産生を促進することによって、その症状が予防または緩解される疾患であれば特に限定されないが、特に、末梢神経障害（ニューロパシー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛の予防・治療に本発明の薬剤は有効である。

【0029】

本発明の神経栄養因子産生促進剤、神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤（以下促進剤および予防・治療剤を合わせて本発明の薬剤ともいう）は、直腸投与、吸入、点鼻、点眼、外用（局所）、経口もしくは非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）等の投与、脳髄、脊髄液、脳腔内等の患部への直接投与、または吸入

に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤とともに含有する固形、半固形もしくは液状の剤形で投与することができる。

【0030】

本発明の薬剤はまた、例えば、錠剤、ペレット、トローチ、カプセル、坐剤、クリーム、軟膏、エアゾール、吸入用粉末剤、液剤、乳剤、懸濁剤、その他の使用に適した剤形に用いられる慣用の製薬上許容される実質的に無毒性の担体または賦形剤とともに配合することができる。さらに、必要に応じて助剤、安定化剤、増粘剤、着色料、および香料を配合することもできる。

【0031】

本発明の薬剤は、当該分野で公知の製剤技術を用いて製造することができる。本発明における神経栄養因子産生促進作用を有する化合物は、必要に応じ、当該分野で公知の方法を用いて、その塩、プロドラッグ、溶媒和物にすることができる、本発明の薬剤は、これら塩、プロドラッグ、溶媒和物を用いて製造することもできる。

【0032】

本発明において「塩」とは、好ましくは、生物学的に許容される通常無毒の塩であり、無機酸付加塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン酸もしくはスルホン酸付加塩（例えば亜酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、酸性アミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩等の酸付加塩が例示される。

【0033】

本発明において「プロドラッグ」とは、好ましくは、生体内において酵素や胃酸等による反応により神経栄養因子産生促進作用を有する化合物に変換する化合物をいう。

【0034】

本発明において「溶媒和物」とは、例えば、包接化合物（例えば水和物等）である。

【0035】

上記における「生体」とは、運動神経系および末梢神経系疾患の患者の生体を言い、例えば、末梢神経障害（ニューロパシー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛の患者の生体が挙げられる。

【0036】

上記における「有意」とは、統計学において、ある結果に関する信頼性、またはその逆にそのような結果が偶然に起こりうる確率（通常5%以下）を示すことをいう。

【0037】

本発明の薬剤を動物（ヒトを含む）に適用する場合、静脈内（輸液に含有させる方法も含む）、筋肉内または経口で投与するのが好ましい。

【0038】

本発明の薬剤は、対象とする症状の経過または状態に、所望の効果を生じさせる量を製剤に少なくとも含有させねばよい。

【0039】

本発明の薬剤の投与量および投与方法は、化合物の種類、予防および／または治療を受けるべき各患者の年齢および条件によっても変動し得るが、例えば、有効成分である化合物（I）の量でいうと、経口投与で患者の体重1kgあたり1日量として0.01～10mgを投与すればよく、前記疾患の予防・治療のためには、1日に1回～数回に分けて投与してもよい。

【0040】

以下に実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、これらは本発明の好ましい実施態様を例示するに過ぎず、本発明はこれらにより何ら限定されない。

【0041】

【実施例】

培養アストログリアの調製

アストログリアは、1～2日令のW i s t a r系ラット大脳より調製した。⁷ 5cm² 培養フラスコに播種し、10%牛胎児血清を含むE a g l e 最小必須培地中で10～14日培養した。その後250rpmで一晩振盪し、アストログリ

ア单層上のミクログリアおよびオリゴデンドログリアを除去した。アストログリアは、0.25%トリプシン(1:400、インビトロジェン社)により分散し、6well plateに播種した。更に7-10日培養し、コンフルエントとなったものを実験に用いた。

【0042】

RT-PCRによるmRNAの定量

上記の方法によって調製した培養アストログリアを無血清の Eagle 最小必需培地中で48時間培養した。Total RNAは、AGPC(Acid Guanidinium-Phenol-Chloroform)法により調製した(Chomczynski P., and Sacchi N., Anal. Biochem. 162, 156-159 (1987))。RNA(1 μg)を逆転写反応後、以下に示すプライマーを用いたPCRにより、GDNFのcDNA断片の増幅を行なった。反応終了後、PCRにより増幅された反応産物をTBE buffer(90 mM tris-borate-2 mM EDTA)中、1.5%アガロースゲルで電気泳動し、Vistra Green(biotech社)を0.01%含むTBE buffer中で30分間インキュベートした。PCR産物の蛍光強度はFluoro Imager(Molecular Dynamics社)による画像化後、強度はNIH Imageにより定量化した。神経栄養因子のPCR産物蛍光バンドをNIH Imageにより標準化し、相対的mRNA量は、cDNAのβ-アクチンPCR産物量を用い標準化し、相対的mRNA量を求めた。神経栄養因子産生に対するN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物(以下、被検薬物ともいう。)の作用は、Tukey-Kramer検定により評価した。

【0043】

《用いたプライマー》

• β-actin

upper : 5' -gat ggt ggg tat ggg tca gaa gga-3' (配列番号1)

lower : 5' -gct cat tgc cga tag tga tga cct-3' (配列番号2)

• GDNF

upper : 5' -atgaag ttatgg gatgtc gt-3' (配列番号3)

lower : 5' -cagggt cagata catcca ca-3' (配列番号4)

【0044】

上記の β -アクチンのプライマーは、Martres MP. et al., J. Neurochem., 58, 673-679 (1992) にしたがって調製したものを用いた。また、GDNFプライマーは、Appel E. et al., Neuroreport. 8, 3309-3312(1997)にしたがって調製したもの用いた。

濃度【0045】

<結果>

図1に、 β -アクチンPCR産物量を用い標準化した神経栄養因子の相対的mRNA量の経時変化を示す。GDNFのmRNA量は被検薬物処置3時間後より有意な増加を示し、6時間後をピークとする変化を示した。

【0046】

これらの結果から、被検薬物が、生体内の神経栄養因子産生促進作用を有することがわかった。

【0047】

【発明の効果】

本発明によって神経栄養因子産生促進剤、ひいては末梢神経障害（ニューロパチー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛といった運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療に有用な神経栄養因子産生促進剤が提供される。

【0048】

【配列表フリーテキスト】

配列番号1： β -アクチン遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

配列番号2： β -アクチン遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

配列番号3：グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

配列番号4：グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）遺伝子を検出するための

PCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

【0049】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Fujisawa Pharmaceutical Corporation Ltd.

フジサワ 製薬会社

ここ、ページラベル

シ
シ

<120> Neurotrophic Factor Expression-promoting Agent

<130> A5423

<140> JP

<141> 2002-04-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detecting of beta-actin gene

<400> 1

24

gatggtgtgggt atgggtcaga agga

<210> 2

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of beta-actin gene

<400> 2シル、カセイペニ

gctcattgcc gatagtgtatg acct

24

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) gene

<400> 3

atgaagttat gggatgtcgt

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) gene

<400> 4

cagggtcaga tacatccaca

20

【図面の簡単な説明】

【図1】

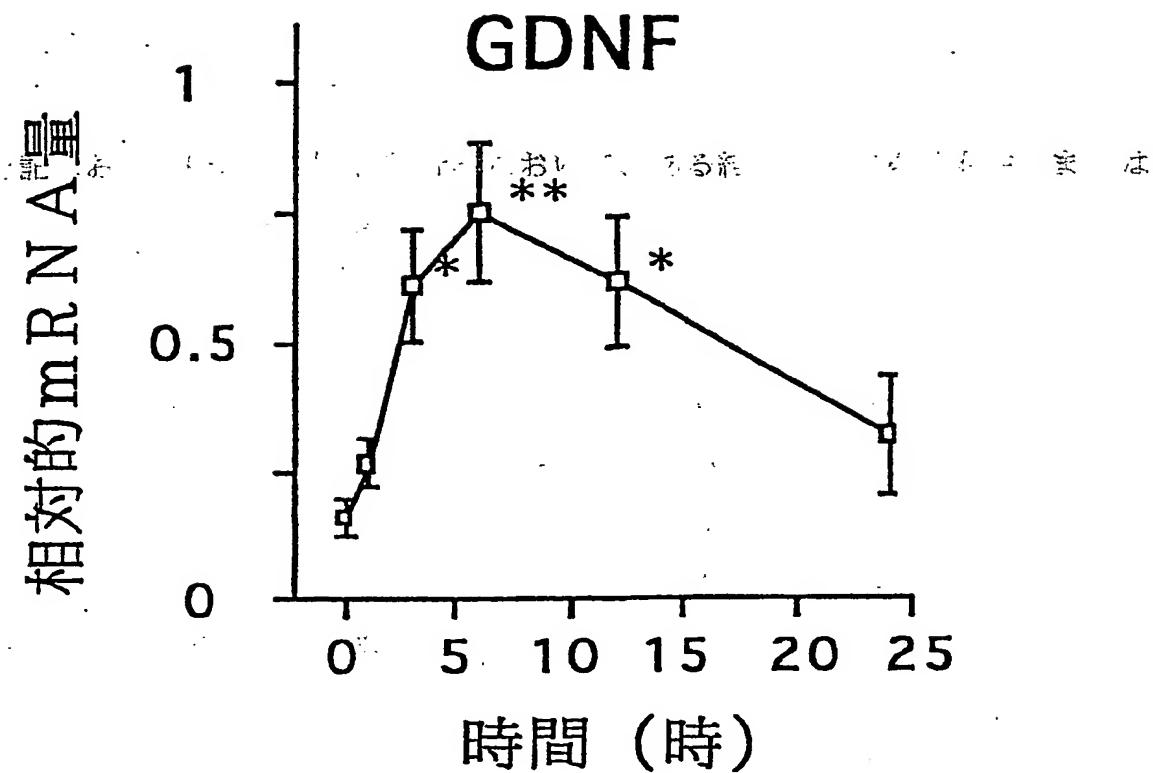
培養アストログリアに対するN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-D-フルオロベンズアミド・一水和物処理後のGDNFの相対的mRNA量の経時変化を示すグラフである。

この圖は、培養アストログリアに対するN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-D-フルオロベンズアミド・一水和物処理後のGDNFの相対的mRNA量の経時変化を示すグラフである。

【書類名】

図面

【図1】



【書類名】 要約書

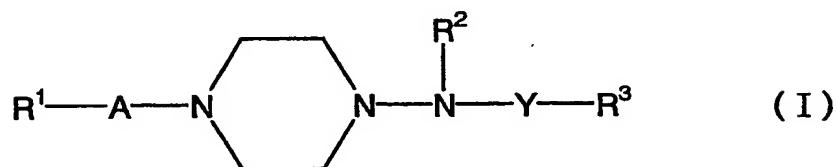
【要約】

教

【課題】 運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療に有用な神経栄養因子
產生促進剤を提供すること。

【解決手段】 以下の式（I）：

【化1】P



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は $-\text{C}\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または低級アルキレンであり、 Y は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{CONH}-$ を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子產生促進剤。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000005245]

1. 変更年月日 1990年 8月17日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
氏名 藤沢薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.